

München 1960

Untersuchungen am Menschen über die
hyaluronidasehemmende Wirkung
von Noradrenalin und Adrenalin
und ihre Blockierung
durch verschiedene Substanzen

German Weiß

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. Seitz

UNTERSUCHUNGEN AM MENSCHEN ÜBER DIE
HYALURONIDASEHEMMENDE WIRKUNG VON NORADRENALIN UND
ADRENALIN UND IHRE BLOCKIERUNG DURCH
VERSCHIEDENE SUBSTANZEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

German Weiß

aus München

München 1960

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. H. Eyer

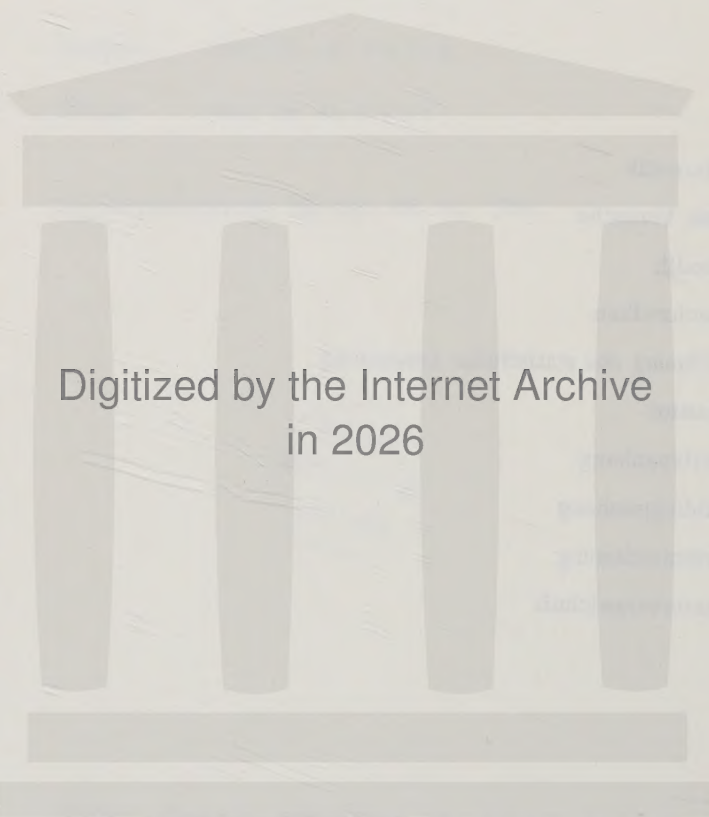
Tag der mündlichen Prüfung: 25. 10. 1960



"UNI"- Druck, München 13, Amalienstr. 85

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Problematik	
Eigene Versuche	3
Methodik	3
Versuchsreihen	5
Berechnung und statistische Auswertung	7
Diskussion	18
Tabellenanhang	21
Abbildungsanhang	57
Zusammenfassung	64
Literaturverzeichnis	65



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555220_0024

PROBLEMATIK

In Tierversuchen an männlichen weißen Ratten haben M a t h i e s (1-8) und Mitarb. (9-13) feststellen können, daß die hyaluronidasehemmende Wirkung verschiedener hyaluronidasehemmender, in der Rheumatherapie angewandter Substanzen und Behandlungsmethoden an eine inkretorische Funktion des Nebennierenmarkes gebunden ist. Im einzelnen haben die Ergebnisse gezeigt, daß die Hyaluronidasehemmung durch Salicylate, Phenylbutazon, Chloräthylbenzmethoxazon, Glucocorticoide und Moorbäder bei adrenaletomierten Ratten ausbleibt, dagegen bei hypophysektomierten Ratten erhalten ist. Am Beispiel einiger dieser Substanzen hat D o m e n j o z (14) zeigen können, daß die Cholesterin- und Ascorbinsäureabnahme in der Nebenniere, die als Ausdruck der inkretorischen Funktion der Nebenniere anzusehen ist, bei hypophysektomierten Tieren ausbleibt. Aus diesen Versuchen ist zu schließen, daß zwar die Nebenniere für das Auftreten einer hyaluronidasehemmenden Wirkung durch entsprechend wirksame Substanzen erforderlich ist, daß jedoch die inkretorische Funktion der Nebennierenrinde für die Hyaluronidasehemmung nicht erforderlich zu sein scheint. Durch Bestimmungen des Katecholamingehaltes der Nebennieren vor und zu verschiedenen Zeiten nach Applikation einer der genannten Substanzen konnte eine Katecholaminausschüttung aus der Nebenniere sichtbar gemacht werden (15-18). Die Annahme einer Katecholaminwirkung der hyaluronidasehemmenden Substanzen wurde durch weitere Versuche von M a t h i e s (19) und Mitarb. (20) erhärtet, in denen bei adrenaletomierten Ratten Injektionen von Adrenalin und Noradrenalin in gleicher Weise hyaluronidasehemmend wirksam waren. Ein weiterer Beweis für die Richtigkeit dieser Vermutung war das Ausbleiben der Hyaluronidasehemmung durch die geprüften Substanzen bei intakten Ratten nach vorheriger Injektion von Ergotamintartrat, das ein Adreanalyticum darstellt (21-24). Versuche von M a t h i e s (19) und S c h e u f e l e (20) haben gezeigt, daß bei Ratten schon eine Adrenalin- bzw. Noradrenalinmenge von 1 μ g pro 100 gr Tiergewicht genügt, um eine maximale Hyaluronidasehemmung zu erzielen. Weiter zeigten diese Versuche, daß die Hyaluronidasehemmung nicht während der Phase des primären Katecholamineffektes, gemessen an der Pupillenweite, sondern erst nach Abklingen der Katecholaminwirkung auftritt. Diese Feststellung wurde durch Untersuchungen von M a t h i e s (25) und S c h l i e r f (12) erhärtet, in denen auch bei Dauerinjektionen von Adrenalin über 2 Stunden bei adrenaletomierten Ratten erst nach Absetzen der Injektion die Hyaluronidasehemmung sichtbar wird. Es ist noch nicht erwiesen, welcher Reaktionsablauf im Anschluß an die Katecholaminwirkung, bei der übrigens Adrenalin und Noradrenalin gleich wirksam

sind, letztlich die Hyaluronidasehemmung bedingt. Es müßte sich um einen körpereigenen Stoff handeln, der durch eine Katecholaminausschüttung bzw. in deren Gegenregulationswirkung freigesetzt wird. Von M a t h i e s (26) und M a x e i n (27) wurde in Erwägung gezogen, ob das Heparin, von dem eine hyaluronidasehemmende Wirkung sowohl in vivo als auch in vitro bekannt ist, hier eine maßgebende Rolle spielt. Hierfür würde sprechen, daß in Rattenversuchen von M a x e i n (27) das Heparin auch bei adrenaletomierten Tieren eine faßbare Hyaluronidasehemmung bewirkt, wenn diese nach der prozentualen Berechnung auch geringer ist als die Hyaluronidasehemmung durch Heparin bei intakten Ratten. Außerdem konnte M a x e i n (27) feststellen, daß die Hyaluronidasehemmung durch Heparin bei vorheriger Protaminsulfatgabe ausbleibt. Ferner wurde durch Tierversuche von M a t h i e s (28), L i n g n a u (24) und P o u l a n t z a s (23) festgestellt, daß die Hyaluronidasehemmung durch Moorbäder bzw. durch Prednisolongabe ausbleibt, wenn vorher Protaminsulfat injiziert wurde. Eine weitere Möglichkeit besteht in einer Histaminwirkung, wenn auch entsprechende diesbezügliche Tierversuche noch nicht vorliegen. Die Hyaluronidasehemmung bei adrenaletomierten Ratten durch Histamin wurde von K o n t i s (29) bereits nachgewiesen.

Zweck der vorliegenden Arbeit war es, die beim Menschen geringste noch voll wirksame Adrenalin- bzw. Noradrenalinosis auszutesten, die noch eine faßbare Hyaluronidasehemmung ergibt. Wenn wir auch beim Menschen eine Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark als notwendigen Effekt für die Hyaluronidasehemmung antirheumatischer Substanzen annehmen wollen, müßte es sich um Dosen handeln, die dem Menschen noch nicht subjektiv bewußt werden, da bekanntlich unter Anwendung von Antirheumatica subjektive Katecholaminwirkungen nicht bemerkt werden. Die Rattenversuche von M a t h i e s (19) und S c h e u f e l e (20) haben gezeigt, daß abgesehen von einer notwendigen Minimaldosis die Stärke des hyaluronidasehemmenden Effektes nicht dosisabhängig ist, sondern daß sich lediglich am Zeitpunkt des Wirkungseintritts und des zeitlichen Ablaufs der Hyaluronidasehemmung Unterschiede finden lassen. Ferner sollte gezeigt werden, ob auch beim Menschen durch Protaminsulfat die Hyaluronidasehemmung von Adrenalin und Noradrenalin aufgehoben wird. Ferner sollte eine etwaige mitwirkende Rolle des Histamins weiter abgeklärt werden, indem untersucht wurde, inwieweit durch Gabe eines Antihistaminicums die Hyaluronidasehemmung durch Adrenalin und Noradrenalin aufgehoben werden kann.

EIGENE VERSUCHE

Methodik

Zur Bestimmung der hyaluronidasehemmenden Wirkung der zu prüfenden Substanzen wurde die Hemmung der Diffusionsgeschwindigkeit einer Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel bestimmt. Die Methodik wurde aus den an Ratten bereits durchgeführten Untersuchungen von J a n k o w s k i (4), S c h e u f e l e (20), Poulantzas (23), Schlierf (12) und Rösch (13) übernommen. Diese Autoren konnten die Genauigkeit dieser Methodik zeigen. In Vorversuchen stellte sich jedoch heraus, daß das Evansblau der Quaddeln nach 6 Wochen größtenteils noch nicht resorbiert war. Es wurde deshalb versucht, einen anderen sich schneller resorbierenden Farbstoff zu finden. Dabei erschien Prontosil zunächst als geeignet. In Versuchen zusammen mit V o g e l (30) stellte sich aber heraus, daß die Ausbreitungsdifferenz zwischen reiner Farbstoff-Quaddel und Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel so gering war, daß dies einen großen Ungenauigkeitsfaktor bedeutete. Bei insgesamt 146 Vergleichsquaddeln ergab sich eine durchschnittliche Differenz von ungefähr 10 qmm, bei einzelnen Versuchspersonen sogar nur von 2,2 qmm. Die Vergleichsquaddeln mit Evansblau-Lösung ergaben demgegenüber eine Differenz der Farbstoff-Quaddeln zu den Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln von im Mittel 90 qmm.

Gereinigtetes Rinderhämoglobin erwies sich für Versuche ebenfalls als ungeeignet, da die Farbwirkung des Hämoglobins zu schwach war. Außerdem bestand die Gefahr der Unverträglichkeit infolge Zufuhr körperfremden Eiweißes.

Auf gelegentlich empfohlene Anwendung von hämolysiertem Eigenblut wurde verzichtet, da die Einstellung auf eine jeweils gleiche Farbintensität der Flüssigkeit Schwierigkeiten bereitete und eine zeitlich große Beanspruchung der Versuchspersonen nicht tragbar erschien. Es wurde deshalb auf die an Ratten bewährte Evansblau-Lösung zurückgegriffen.

Die Versuche wurden an männlichen und weiblichen gesunden Versuchspersonen im Alter von 19 - 25 Jahren durchgeführt. Als Injektionsstellen wurden die Bauchhaut und die Streckseite der Oberschenkel gewählt, da sich in Testversuchen ergeben hatte, daß gleichzeitig gesetzte Quaddeln im Bauch und im Oberschenkel nicht gleichartig gehemmt wurden. Als Ursache kann der von H e i m (31) und Koch, Heim und Eschweiler (32) bei Großtieren festgestellte Unter-

schied des Hyaluronsäuregehaltes verschiedener Körperteile diskutiert werden. Es wurde deshalb in mehreren Versuchsserien gleichzeitig sowohl in die Bauchhaut als auch in die Oberschenkelhaut injiziert.

Nach G i b i a n (33) beruht die durch Hyaluronidase verstärkte aktive Diffusion einer i.c. gesetzten Quaddel, zumindest im Verlauf der ersten 10 Minuten, auf dem Druck, den das Flüssigkeitsdepot auf seine Umgebung ausübt. Das Spreading verläuft nach M a d i n a v e i t i a (34) zweiphasisch. Lediglich die innerhalb der ersten 10 Minuten ablaufende Reaktion sei sicher ein Effekt der angewandten Hyaluronidase. Der weitere Verlauf der Ausbreitung dürfte in erster Linie auf Resorptionsmechanismen zurückzuführen sein. Infolgedessen wurde zur Ablesung der Werte ein Zeitpunkt gewählt, der 10 Minuten nach der Injektion lag.

Die Quaddeln selbst wurden streng i.c. in die durch Spannung fixierte Haut gesetzt. Es kamen scharfe 1 cm lange 20-er Kanülen zur Anwendung. Die in einigen Vorversuchen verwandten 1 ccm Recordspritzen erwiesen sich als zu ungenau, weshalb zu den weiteren Versuchen Tuberculinspritzen herangezogen wurden. Pro Quaddel wurden 0,1 ccm einer in physiolog. NaCl-Lösung gelösten 0,6 ‰ igen Evansblau-Lösung injiziert. Zur Herstellung einer Farbstoff+Hyaluronidase-Lösung wurde eine Trockenampulle Kinetin (= 150 I.E. Hyaluronidase) in 2 ccm der oben genannten Lösung gelöst, so daß pro Injektion von 0,1 ccm 7,5 I.E. zur Wirkung kamen.

Um eine möglichst große Genauigkeit zu erzielen, wurden jeweils 2 Vergleichsquaddeln gesetzt, deren Mittelwerte zur Berechnung herangezogen wurden. Die Genauigkeit wurde dadurch erhöht, daß die Kanülen auf die Spritzen genau eingeschliffen wurden, so daß kein Farbstoff zwischen Spritzenkonus und Kanülen mehr durchtreten konnte. Außerdem mußte beachtet werden, daß jede Quaddel in einem Zeitraum von 3-4 Sekunden gesetzt wurde, denn bei zu schnellem Spritzen ergaben sich durch den übermäßigen Druck des Flüssigkeitsdepots örtlich abnorme Ausbreitungen des Farbstoffs. Bei zu langsamem Spritzen wiederum wurde ein Teil des Farbstoffs durch den langdauernden Druck allmählich hinter den Kolben der Spritze gedrückt.

In einigen Fällen war das Ablesen der Quaddelgröße insofern ohne Schwierigkeit, als die Ausbreitung der Flüssigkeitsmenge durch plano-tuberöse Erhebungen über die Haut eine scharfe Abgrenzung darstellte. In den Fällen, in denen sich die Erhebung nicht darstellte, war eine Abgrenzung der Farbstoffausbreitung

dadurch besser zu definieren, wenn man die Farbstoff-Flecken nicht von oben, sondern schräg von der Seite betrachtete. Hierbei ergaben sich gleiche Quaddelgrößen unter gleichen Voraussetzungen.

Die Abgrenzungen der Quaddeln wurden jeweils 10 Minuten nach dem Setzen mit einem Kugelschreiber markiert und auf einen Filmstreifen übertragen. Der Flächeninhalt der Quaddeln wurde dann planimetrisch bestimmt.

Nach Injektion der zu prüfenden hyaluronidasehemmenden Substanzen (siehe die einzelnen Versuchsreihen) wurden zu verschiedenen Zeiten erneut Farbstoff- und Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln gesetzt. Die Hemmung der Ausbreitung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln ergab sich aus dem Vergleich zu der Quaddelgröße vor Injektion der Mittel. Das Ausbleiben der Hemmung wurde durch Applikation eines Sympathicolyticums, Antihistaminicums und einer heparininaktivierenden Substanz erreicht. Einzelheiten über Dosen und Applikationsweise sind den Versuchsreihen zu entnehmen.

VORVERSUCHE

In Versuchen an 3 Probanden wurde festgestellt, daß bei einer Menge von 2 γ Noradrenalin/kg Körpergewicht kein faßbarer Unterschied zwischen der Ausbreitung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln vor und zu verschiedenen Zeiten nach Noradrenalin-Injektion auftritt. Diese Versuche wurden deshalb nicht ausgewertet und fortgeführt.

1. Versuchsreihe

Die Quaddeln der 1. Versuchsreihe wurden in die Bauchhaut gesetzt. Den Versuchspersonen wurden vor dem Versuch eine reine Farbstoff- und eine Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel gesetzt und deren Ausbreitung nach 10 Minuten bestimmt. Anschließend wurden 3 γ Noradrenalin/kg Körpergewicht i.m. injiziert. Gleichzeitig (also zum Zeitpunkt 0' nach Hemmstoffgabe) wurden wieder eine Farbstoff- und eine Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel gesetzt. Bei der Ausbreitung der zugleich mit der Noradrenalin-Injektion gesetzten Quaddel ist zu bedenken, daß während des Verlaufs der 10 Minuten bereits ein hemmender Einfluß sichtbar werden kann. Der Verlauf der Hemmung wurde verfolgt, indem weiterhin alle 10 Minuten eine Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel und zusätzlich zur Kon-

trolle eine reine Farbstoff-Quaddel gesetzt wurde. Die Ausbreitung auch dieser Quaddeln wurde, wie bereits in der Methodik angegeben, 10 Minuten nach dem Setzen bestimmt. Die Hemmung wurde über 70 Minuten beobachtet. Die Einzelergebnisse gehen aus den Tabellen 1 (Mittelwerte) und 28 (Einzelwerte) hervor.

2. Versuchsreihe

Die Quaddeln dieser Versuchsreihe wurden nur in die Haut des Oberschenkels injiziert. Zur Anwendung kamen bei sonst gleicher Versuchsanordnung und einer Gesamtversuchsdauer von 60 Minuten 4 μ Noradrenalin/kg Körpergewicht. Tabellen 2 (Mittelwerte) und 29 (Einzelwerte).

3. Versuchsreihe

Es wurden 4 μ Adrenalin/kg Körpergewicht s.c. injiziert. Ab dieser Versuchsreihe wurden die Quaddeln sowohl in die Bauch-(Versuchsreihe 3a) als auch in die Oberschenkelhaut (Versuchsreihe 3b) gesetzt. Um eine größere Genauigkeit der Durchschnittswerte zu erzielen, wurde ab der 30. Minute auf die Fortführung der Farbstoff-Quaddeln verzichtet zugunsten einer 2. Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel. Die Gesamtversuchsdauer betrug 80 Minuten. Tabellen 3 u. 4 (Mittelwerte) und 30 u. 31 (Einzelwerte).

4. Versuchsreihe

Es wurden 0,5 mg Ergotamintartrat (= 1 ccm Gynergen) s.c. injiziert. 20 Minuten danach wurden eine reine Farbstoff- und eine Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel gesetzt. 30 Minuten nach Gabe von Gynergen wurden 4 μ Adrenalin/kg Körpergewicht appliziert. Die Gesamtversuchsdauer betrug 90 (Meßstelle Bauch) bzw. 100 (Meßstelle Bein) Minuten. Die Hemmung war aufgehoben. Tabellen 5 u. 6 (Mittelwerte) und 32 u. 33 (Einzelwerte).

5. Versuchsreihe

20 Minuten vor Applikation von 4 μ Adrenalin/kg Körpergewicht wurden 2,0 ccm Avil als Antihistaminicum injiziert. Die Leerquaddeln wurden 10 Minuten vor Adrenalin-Injektion gesetzt. Die Gesamtversuchsdauer betrug 90 Minuten. Auch hier war die Hemmung aufgehoben. Tabellen 7 u. 8 (Mittelwerte) und 34 u. 35 (Einzelwerte).

6. Versuchsreihe

10 Minuten vor Injektion von 4 γ Adrenalin/kg Körpergewicht wurden 5,0 ccm Protaminsulfat streng intragluteal gegeben, gleichzeitig die Leerquaddeln gesetzt. Bei sonst gleicher Versuchsanordnung betrug die Gesamtversuchsdauer 90 Minuten. Auch in dieser Versuchsreihe war die Hemmung aufgehoben. Tabellen 9 u. 10 (Mittelwerte) und 36 u. 37 (Einzelwerte).

Berechnung und statistische Auswertung

1. Methodik und Gliederung der statistischen Untersuchungen

Der Flächeninhalt F einer Quaddel ist wesentlich von den nachstehenden Faktoren abhängig:

- a) vom Probanden P, dem die Quaddel gesetzt wurde;
- b) vom Zeitpunkt t, zu dem die Quaddel gesetzt wurde;
- c) vom Quaddel-Typus QT, d.h. davon, ob es sich um eine reine Farbstoff-Quaddel oder um eine Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel handelt;
- d) von der Meßstelle M, an der die Quaddel gesetzt wurde.

Aufgabe der statistischen Untersuchungen war es zu prüfen, in welcher Weise diese Faktoren wirksam werden. Auf Grund der Erfahrungen, die bei der statistischen Auswertung entsprechender Tierversuche gewonnen wurden, hielten wir ein lineares statistisches Modell als geeignet zur Untersuchung dieser Frage.

Wir setzten daher voraus, daß der Flächeninhalt F einer Quaddel in additiver, linearer Weise von den oben genannten Faktoren abhängt d.h., daß eine Beziehung der Form

$$(1) \quad F = a(P) + b(t) + c(QT) + e(M) + \xi$$

besteht. Hierin bedeutet $a(P)$ eine nur vom Probanden, $b(t)$ eine nur vom Zeitpunkt des Setzens, $c(QT)$ eine nur vom Quaddel-Typus und $e(M)$ eine nur von der Meßstelle abhängige Größe. ξ ist eine Größe, welche den Einfluß von Fak

toren zum Ausdruck bringt, die von den explizit angegebenen Faktoren verschieden sind (experimentelle Fehler, biologische Variabilität der Probanden u. a.). Von der Größe ξ nahmen wir an, daß ihr Wert zufallsbedingt ist, und daß sie einer Normalverteilung mit dem Erwartungswert $m = 0$ genügt. Die Varianz $\sigma^2(\xi)$ dieser Normalverteilung wurde den jeweiligen statistischen Prüfungen als Fehler-Varianz zugrunde gelegt.

Schließlich nahmen wir noch an, daß der Einfluß jedes der vier betrachteten Faktoren unabhängig von dem der übrigen ist.

Von besonderer Bedeutung wird es sein zu prüfen, inwieweit diese Annahme zutrifft. Eine solche Unabhängigkeit besteht beispielsweise zwischen den Faktoren Zeit und Quaddel-Typus sicher dann nicht, wenn bei annähernd konstantem Wert der Farbstoff-Quaddel eine Hemmung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel eintritt. Ein Maß für diese Abhängigkeit ist die jeweilige Wechselwirkung, im erwähnten Beispiel die Wechselwirkung "Zeiten-Quaddeln". Eine gewisse Wechselwirkung zwischen den Faktoren ist allerdings immer vorhanden, als wesentlich (im statistischen Sinne) kann sie jedoch nur gelten, wenn sie "signifikant" größer ist als die jeweilige Fehler-Varianz $\sigma^2(\xi)$.

Im einzelnen wurden die statistischen Prüfungen in mehreren Schritten vorgenommen, und zwar:

- 1.1. Zunächst prüften wir, für jeden Quaddel-Typus einzeln, den Einfluß von Probanden und Zeiten.
- 1.2. Für diejenigen Versuchsreihen, bei denen die Prüfung 1 auf ein gleichartiges Verhalten der beiden Quaddel-Typen schließen ließ, wurde diese Vermutung nochmals einer besonderen Prüfung dadurch unterzogen, daß wir bei diesen Versuchsreihen simultan den Einfluß von Probanden, Zeiten und Quaddeln prüften.
- 1.3. Soweit Messungen an zwei verschiedenen Meßstellen vorlagen (Versuchsreihen 3 - 6) prüften wir, für die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel, welchen Einfluß die Meßstelle ausübt.

Zur Anwendung gelangten durchwegs Varianz-Analysen. Der Einfluß des jeweilig berücksichtigten Faktors, etwa des Faktors Zeit, kommt in den Varianz-Analysen in Form einer "Varianz zwischen..." zum Ausdruck, beispielsweise "Varianz zwischen den Zeiten". Diese Varianz zeigt an, ob eine Änderung des

betreffenden Faktors eine Änderung in der Größe der Quaddel hervorruft. Als statistisch gesichert kann ein solcher Einfluß jedoch nur gelten, wenn die entsprechende Varianz statistisch wesentlich größer ist als die Fehler-Varianz $\sigma^2(\xi)$. Dies würde jeweils mit dem Varianz-Quotienten-Test (F-Test) geprüft.

Das Ergebnis der Prüfungen, zusammen mit den sich daraus ergebenden Konsequenzen für die Interpretation der Versuchsergebnisse, wird in den nächsten Abschnitten dargestellt werden. Zunächst jedoch werden, in einem einleitenden Abschnitt, die Meßergebnisse durch statistische Parameter charakterisiert werden.

2. Statistische Parameter

Einzelnen für jeden Quaddel-Typus errechneten wir, für jeden Zeitpunkt, empirischen Mittelwert $\bar{x}$ und empirische Varianz s^2 der an den verschiedenen Probanden ermittelten Werte der Fläche. Die errechneten Werte finden sich in den Tabellen 1 - 10.

Die Unterschiede zwischen diesen Mittelwerten, von einem Zeitpunkt zum anderen, sind ein Schätzwert für die Änderung, welche die Größe $b(t)$ in (1) von einem Zeitpunkt zum anderen erfährt. Die Varianz s^2 ist ein Maß für die Unterschiede zwischen den, zu verschiedenen Probanden gehörigen Werten der Größe $a(P)$, die man auch als Unterschiede in der Ausgangslage der Probanden auffassen kann. Ist $a(P)$ von den übrigen Faktoren unabhängig, so müssen die Varianzen s^2 notwendig homogen sein. Wir prüften daher nach, ob diese Folgerung aus unserem statistischen Modell mit den Meßergebnissen verträglich ist, wozu wir den BARTLETT-Test anwandten. Den hierbei errechneten Chi-Quadrat-Wert $\chi^2_{\text{emp.}}$, die Zahl der Freiheitsgrade n der zugehörigen Chi-Quadrat-Prüfverteilung, sowie die Überschreitungswahrscheinlichkeit p , die $\chi^2_{\text{emp.}}$ in dieser Prüfverteilung zukommt, ist jeweils am Fuße der entsprechenden Tabelle angegeben.

Die Überschreitungswahrscheinlichkeit p ist in keinem Falle kleiner als 30 %, in den meisten Fällen sogar größer als 90 %. Die Versuchsergebnisse stehen somit nicht in Widerspruch zur Hypothese homogener Varianzen.

Dieses Ergebnis kann dahingehend gedeutet werden, daß zwar zwischen den Probanden hinsichtlich ihrer Ausgangslage sehr große Unterschiede bestehen - die Varianzen s^2 sind teilweise sehr groß - daß jedoch andererseits die zeitliche

Änderung der Fläche der Quaddeln bei allen Probanden in erster Näherung von der gleichen Größe ist.

3. Prüfung des zeitabhängigen Verhaltens der Farbstoff- und der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln

Das Ergebnis, der zur Untersuchung dieser Fragen durchgeführten Varianz-Analysen, findet sich in den Tabellen 11 - 16. Als Schätzung der Fehler-Varianz $\sigma^2(\xi)$ benutzten wir bei den Prüfungen die "Wechselwirkung Zeiten-Probanden", wobei wir von der Annahme ausgingen, daß die beiden Faktoren "Probanden" bzw. "Zeiten" unabhängig voneinander wirken, und daher die Wechselwirkung *a l l e i n* durch zufällige Einflüsse bedingt ist. Das Ergebnis des BARTLETT-Tests (s. oben) zeigte bereits an, daß diese Annahme mit den Versuchsergebnissen verträglich ist.

Im einzelnen lieferten die Varianz-Analysen die nachstehenden Ergebnisse:

3.1. Einfluß des Zeitpunktes der Bestimmung

a) Reine Farbstoff-Quaddel

Bei allen Versuchsreihen ist für die reine Farbstoff-Quaddel die Varianz zwischen den Zeiten entweder zahlenmäßig kleiner als die Wechselwirkung "Zeiten-Probanden", oder der entsprechende Varianz-Quotient $F_{\text{emp.}}$ besitzt eine Überschreitungswahrscheinlichkeit p , die wesentlich größer als 5 % ist (s. Tabellen). Eine zeitliche Änderung der Fläche der reinen Farbstoff-Quaddel ist somit statistisch bei keiner Versuchsreihe nachweisbar, d.h. die Größe $b(t)$ ist eine von der Zeit unabhängige Konstante.

b) Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Bei den Versuchsreihen 1 mit 3 besitzt der Varianz-Quotient $F_{\text{emp.}}$ zwischen der "Varianz zwischen den Zeiten" und der Wechselwirkung "Zeiten-Probanden" eine Überschreitungswahrscheinlichkeit p , die kleiner als 0,1 % ist. Es liegt somit eine streng gesicherte Abhängigkeit der Fläche der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel vom Zeitpunkt der Bestimmung bei diesen Versuchsreihen vor; der Wert der Größe $b(t)$ hängt also wesentlich von der Zeit t ab (Irrtumswahrscheinlichkeit für diese Aussage höchstens 0,1 %).

Bei den Versuchsreihen 3 mit 6 ist die "Varianz zwischen den Zeiten" entweder zahlenmäßig kleiner als die Wechselwirkung "Zeiten-Probanden", oder der zugehörige Varianz-Quotient $F_{\text{emp.}}$ besitzt eine Überschreitungswahrscheinlichkeit, die größer als 5 % ist. Bei diesen Versuchsreihen ist somit eine zeitabhängige Änderung der Fläche der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel statistisch nicht nachweisbar; d.h. es darf angenommen werden, daß die Größe $b(t)$ eine von der Zeit t unabhängige Konstante ist.

3.2. Einfluß der Probanden

Bei allen Versuchsreihen besitzt sowohl bei der reinen Farbstoff-Quaddel als auch bei der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel der Varianz-Quotient $F_{\text{emp.}}$ zwischen der "Varianz zwischen den Probanden" und der Wechselwirkung "Probanden-Zeiten" eine Überschreitungswahrscheinlichkeit, die kleiner, teilweise sogar erheblich kleiner, als 0.1 % ist. Es hat daher als statistisch streng gesichert zu gelten, daß zwischen den zu verschiedenen Probanden gehörigen Größen $a(P)$ erhebliche Unterschiede bestehen, d.h. daß sich die Probanden hinsichtlich ihrer Ausgangslage stark unterscheiden.

Die statistischen Ergebnisse lassen sich dahingehend deuten, daß durch die Medikation auf die Fläche der reinen Farbstoff-Quaddel kein Einfluß ausgeübt wird; die gleiche Deutung ergibt sich aus den statistischen Prüfungen für das Verhalten der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln bei den Versuchsreihen 4 mit 6. Dagegen muß das Ergebnis der statistischen Untersuchungen des Verhaltens der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln bei den Versuchsreihen 1 mit 3 als ein Hinweis dafür dienen, daß durch die Medikation die Fläche der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln in einer zeitabhängigen Weise beeinflusst wird. (Es ist nicht Aufgabe des Statistikers zu entscheiden, ob hier allein eine Wirkung der Medikation vorliegt, oder ob für dieses Verhalten auch noch andere Ursachen maßgebend sein können.)

Die statistischen Ergebnisse zeigen außerdem, daß die Größe der Quaddeln, gleichgültig ob eine Medikation vorgenommen worden ist oder nicht, sehr wesentlich von den Probanden abhängen.

4. Der zeitliche Ablauf der Hyaluronidasehemmung bei den Versuchsreihen 1 mit 3

Die Varianz-Analysen hatten gezeigt, daß bei den genannten Versuchsreihen zwischen den zu verschiedenen Zeitpunkten gehörigen Größen $b(t)$ statistisch wesentliche Unterschiede vorliegen. Eine statistisch erwartungstreue Schätzung des Unterschiedes $b(t_1) - b(t_2)$ zwischen den, zu den Zeiten t_1 und t_2 gehörigen Größen, ist die Differenz $\bar{x}(t_1) - \bar{x}(t_2)$ zwischen den Mittelwerten aller, zu diesen Zeitpunkten gehöriger Messungen.

In den Tabellen 17 - 20 sind oberhalb der Diagonalen diese Mittelwertsdifferenzen angegeben, und zwar steht am Kopf einer Spalte jeweils der Zeitpunkt t_1 , am Anfang einer Zeile jeweils der Zeitpunkt t_2 . Unterhalb der Diagonalen ist an der analogen Stelle aufgeführt mit welcher Irrtumswahrscheinlichkeit die Aussage behaftet ist, die betreffende Mittelwertsdifferenz sei wesentlich von 0 verschieden. In denjenigen Fällen, in denen diese Irrtumswahrscheinlichkeit größer als 5 % ist, wurde dies durch einen Strich vermerkt, da in diesem Falle keine statistische Sicherung vorliegt. Die Irrtumswahrscheinlichkeiten selber wurden nach dem von DUNCAN angegebenen Test zum simultanen Vergleich mehrerer Mittelwerte bestimmt.

Da die bisherigen statistischen Untersuchungen keinen statistisch faßbaren Einfluß der Probanden auf die Änderung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel ergaben, - d.h. die Größen $b(t)$ hängen nur von der Zeit, nicht von den Probanden ab - sind die in den Tabellen angegebenen Änderungen in 1. Näherung als für alle Probanden gleichmäßig gültig anzusehen. Sie können somit als ein Maß für die zum jeweiligen Zeitpunkt vorliegende Hyaluronidasehemmung aufgefaßt werden. Der mittlere Fehler der angegebenen Mittelwertsdifferenzen findet sich jeweils am Fuße der Tabellen.

Der in den Tabellen zahlenmäßig zum Ausdruck kommende Sachverhalt zeigt sich anschaulich am Verlauf der Kurven in den Abbildungen. Aufgrund der Ergebnisse der statistischen Untersuchungen sind diese Kurven, abgesehen von der jeweiligen Ausgangslage der Probanden, in 1. Näherung für das Verhalten aller Probanden charakteristisch.

5. Zusammenhang zwischen Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel und reiner Farbstoff-Quaddel bei den Versuchsreihen 4 mit 6

Bei diesen Versuchsreihen lautete die biologische Hypothese, daß durch die Medikation kein Einfluß auf die Größe der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel ausgeübt wird. Dies kann man auch dahingehend ausdrücken, daß sich die reinen Farbstoff-Quaddeln und die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln während des gesamten Versuchsablaufes im wesentlichen um den gleichen, konstanten Betrag unterscheiden.

Auf das statistische Modell übertragen bedeutet diese biologische Hypothese, daß die Größe $c(QT)$, welche den Unterschied zwischen den beiden Quaddel-Typen zum Ausdruck bringt, bei diesen Versuchen nicht von der Zeit abhängt, d.h. daß keine Wechselwirkung "Zeiten-Quaddeln" vorliegt. Ob diese Annahme zutrifft, prüften wir mittels einer mehrfachen Varianz-Analyse, deren Ergebnisse sich in den Tabellen 21 - 23 finden.

Die in diesen Tabellen angegebene "Rest-Varianz" ist eine Schätzung des Versuchsfehlers $\sigma^2(\xi)$. Bei keiner der fraglichen Versuchsreihen ergab sich ein Varianz-Quotient $F_{emp.}$ zwischen der Wechselwirkung "Zeiten-Quaddeln" und der "Rest-Varianz", dessen Überschreitungswahrscheinlichkeit p kleiner als 5 % ist. Eine statistisch gesicherte Wechselwirkung zwischen diesen beiden Faktoren liegt somit nicht vor; es darf daher angenommen werden, daß die Größe $c(QT)$ von der Zeit, die Größe $b(t)$ vom Quaddel-Typus unabhängig ist.

Dieses Ergebnis kann man dahingehend deuten, daß sich die beiden Quaddel-Typen während des gesamten Versuchsablaufs um den gleichen konstanten Betrag unterscheiden, d.h. daß die Medikation auf die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel keinen wesentlichen anderen Einfluß ausübt als auf die reine Farbstoff-Quaddel. Es zeigt sich somit, daß die eingangs genannte biologische Hypothese nicht in Widerspruch zu den Versuchsergebnissen steht.

Auf ein Nebenergebnis der besprochenen Untersuchungen sei besonders hingewiesen. Bei allen Versuchsreihen zeigt sich eine hochgesicherte Wechselwirkung zwischen Probanden und Quaddeln, was bedeutet, daß die Größe $c(QT)$ in starkem Maße von dem jeweiligen Probanden abhängt. Anders ausgedrückt besagt dies, daß der Unterschied zwischen der Farbstoff+Hyaluronidase-

Quaddel (vor Medikation) und der reinen Farbstoff-Quaddel in starkem Maße eine individuelle Eigenschaft des Probanden ist. Hierauf werden wir weiter unten nochmals eingehen, wenn wir die Frage der Kennzeichnung der Hyaluronidasehemmung durch einen Prozentsatz, in der Weise wie sie bei den Tierversuchen üblich war, diskutieren.

6. Einfluß der Meßstellen (Bauch und Bein)

Für die Beurteilung der Versuche ist es von wesentlicher Bedeutung, ob die Ergebnisse prinzipiell von der Meßstelle abhängen. Von besonderer Bedeutung war daher die Frage, inwieweit das Verhalten der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel von den Meßstellen abhängt. Ein über den ganzen Versuchsablauf konstanter Unterschied zwischen analogen, an verschiedenen Stellen gemessenen Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln ist für die Beurteilung der Versuche unerheblich. In diesem Falle ist es für die Beantwortung dieser Frage, ob eine Hyaluronidasehemmung vorliegt oder nicht, gleichgültig, ob die Quaddeln am Bauch oder am Bein gesetzt werden.

Für diejenigen Versuchsreihen, bei denen gleichzeitig Messungen an Bauch und Bein vorlagen (Versuchsreihen 3 mit 6) war daher zu prüfen, ob angenommen werden darf, daß die Größe $d(M)$ unseres statistischen Modells von der Zeit t unabhängig ist.

Durchgeführt wurden wiederum Varianz-Analysen, deren Ergebnisse die Tabellen 24 ~ 27 wiedergeben. Auch bei diesen Varianz-Analysen ist die "Rest-Varianz" eine Schätzung des Versuchsfehlers $\sigma^2(\xi)$. Wir prüften mittels des F-Testes, ob die Wechselwirkung "Zeiten · Meßstellen" wesentlich größer ist als die "Rest-Varianz" und erhielten für die Versuchsreihen 3 und 4, daß dies tatsächlich der Fall ist. Bei den Versuchsreihen 5 und 6 dagegen konnten wir eine Wechselwirkung zwischen Zeiten und Meßstellen nicht nachweisen.

Bei den Versuchsreihen 3 und 4 muß somit angenommen werden, daß der Unterschied in der Größe der beiden Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln nicht während des gesamten Versuchsablaufes konstant ist, d.h. daß die zeitabhängigen Änderungen der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel an den beiden Meßstellen verschieden sind.

Bei den Versuchsreihen 5 und 6 läßt sich ein solcher Unterschied im Verhalten an den beiden Meßstellen nicht feststellen.

Eine statistische Deutung dieses unterschiedlichen Verhaltens der einzelnen Versuchsreihen läßt sich aus den bis jetzt vorliegenden Versuchsergebnissen nicht geben. Sie müssen als zunächst unerklärbare Fakten angesehen werden.

Bei diesen Untersuchungen ergab sich, daß eine starke Wechselwirkung zwischen Probanden und Meßstellen besteht, in jedem Falle besitzt der zugehörige Varianz-Quotient $F_{emp.}$ eine Überschreitungswahrscheinlichkeit, die wesentlich kleiner ist als 0.1 %. Der Unterschied in der Größe der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln zwischen der Bestimmung am Bauch und derjenigen am Bein muß somit als eine individuelle Größe angesehen werden, ebenso wie dies oben bereits für den Unterschied zwischen den beiden Quaddel-Typen der Fall war.

7. Bemerkungen zur Wechselwirkung Zeiten-Probanden

Bei allen den, zu den Nr. 5 und 6 durchgeführten Varianz-Analysen ergab sich die Gelegenheit, die Wechselwirkung Zeiten-Probanden zu testen, d.h. zu prüfen, inwieweit die Annahme, daß die zeitliche Änderung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln eine von den Probanden unabhängige Größe ist, zutrifft.

Lediglich bei den zu Nr. 6 durchgeführten Varianz-Analysen der Versuchsreihen 4 und 5 zeigte sich eine gesicherte Wechselwirkung zwischen Zeiten-Probanden. Bei der Versuchsreihe 5 ist diese Wechselwirkung nur schwach gesichert, bei der Versuchsreihe 4 liegt allerdings eine hohe Sicherung vor. Bei der Beurteilung des Ergebnisses der Versuchsreihe 4 hat man jedoch zu berücksichtigen, daß alle auftretenden Wechselwirkungen gesichert sind, so daß es durchaus möglich ist, daß die Wechselwirkung Zeiten-Probanden im wesentlichen eine Folge der weitaus stärkeren Wechselwirkung zwischen "Zeiten-Meßstellen" und "Probanden-Meßstellen" ist.

Zusammenfassend kann man unter Berücksichtigung aller anderen Ergebnisse jedoch sagen, daß die von uns gemachte Annahme, es läge keine Wechselwirkung zwischen Zeiten und Probanden vor, in 1. Näherung als ausreichend für die statistischen und die biologische Deutung der Versuchsergebnisse angesehen werden darf. Für eine abschließende Diskussion dieser Frage wäre eine Versuchsanordnung notwendig, bei der mit homogenen Blöcken gearbeitet wird, was beim Versuch am Menschen praktisch nur mit eineiigen Zwillingen realisierbar ist.

8. Unterschiede zwischen den Versuchen am Menschen und den Tierversuchen

Obschon erst zwei vollständige Versuchsserien vorliegen, welche die Hyaluronidasehemmung direkt am Menschen untersuchen (die vorliegende Versuchsserie zusammen mit den von V o g e l (30) durchgeführten Versuchen), zeigt sich bereits jetzt, daß das Verhalten des Menschen in wesentlichen Punkten von demjenigen der Tiere abweicht. Es soll hier kurz auf diese Unterschiede hingewiesen werden; eine systematische Darstellung derselben kann jedoch erst nach Vorliegen weiterer Ergebnisse vorgenommen werden.

Wir wiesen oben bereits darauf hin, daß der Unterschied zwischen der reinen Farbstoff-Quaddel und der ungehemmten Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel eine, vom jeweiligen Probanden abhängige, individuelle Größe besitzt. Etwas analoges konnten wir bei den Tierversuchen nicht feststellen; zumindest waren eventuelle Unterschiede dieser Art zwischen den Versuchstieren so geringfügig, daß sie sich statistisch nicht erfassen ließen. Dagegen sind, wie wir bereits bemerkten, die Unterschiede zwischen den Probanden in dieser Richtung äußerst groß.

Wir wiesen oben weiter darauf hin, daß die zeitliche Änderung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel bei allen Probanden sehr gleichmäßig ist, was seinen Ausdruck in den hohen Überschreitungswahrscheinlichkeiten fand, die sich beim BARTLETT-Test ergaben. Bei den Tierversuchen dagegen zeigte sich stets eine bedeutend stärkere Inhomogenität in der Reaktion der Tiere; die Überschreitungswahrscheinlichkeiten bei den analogen BARTLETT-Tests waren im allgemeinen stets nur wenig größer als 5 %, mitunter sogar kleiner.

Die Wechselwirkung "Probanden-Zeiten" (s. Tabellen 11 - 16) ist sehr klein im Vergleich zu den entsprechenden Wechselwirkungen bei den Tierversuchen. Dies deutet ebenfalls darauf hin, daß die Reaktion der Probanden auf die Medikation, d.h. die Größe der Änderung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel, wesentlich homogener ist als bei den Tieren.

9. Bemerkungen zur Bedeutung der prozentualen Hemmung

Bedeutet für einen bestimmten Probanden H_0 die Größe der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel vor der Medikation, H_T die Größe derselben zum Zeitpunkt T nach der Medikation und E die Größe der reinen Farbstoff-Quaddel, so liegt es

nahe, ähnlich wie dies bei den Tierversuchen geschehen ist, eine prozentuale Hyaluronidasehemmung nach der Formel

$$p = \frac{H_O - H_T}{H_O - E} \cdot 100 \%$$

zu berechnen. Dies ist jedoch nur dann sinnvoll für eine Interpretation der Versuche, wenn der so errechnete Wert von p wesentlich unabhängig ist von dem jeweiligen Probanden.

Die Größen H_O , H_T und E stellen sich in unserem statistischen Modell wie folgt dar:

$$H_O = a(P) + b(O) + c(H)$$

$$H_T = a(P) + b(T) + c(H)$$

$$E = a(P) + b(O) + c(E).$$

$c(H)$ ist der Wert, den die Größe $c(QT)$ für die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel, $c(E)$ ist der Wert, den die gleiche Größe für die reine Farbstoff-Quaddel besitzt. Wir nahmen außerdem der Einfachheit halber an, daß die reine Farbstoff-Quaddel keine zeitliche Änderung erfährt, so daß die Größe $b(t)$ für alle Zeiten den gleichen Wert, nämlich denjenigen, den sie zum Zeitpunkt $t = 0$ hat, besitzt. Setzt man diese Ausdrücke in die Formel ein, nach welcher die prozentuale Hemmung berechnet wird, so ergibt sich

$$p = \frac{b(O) - b(T)}{c(H) - c(E)} \cdot 100 \%$$

Der Zähler dieses Ausdrucks hängt nicht wesentlich von dem Probanden ab, da ja die statistische Analyse ergeben hat, daß die Größe $b(T)$ nur von der Zeit abhängig ist, nicht vom Probanden. Andererseits hatte es sich jedoch ergeben (s. unter 5.), daß die Differenz $c(H) - c(E)$, die in dem Nenner des Ausdrucks auftritt, in außerordentlich starker Weise von dem jeweiligen Probanden abhängt. Dies führt dazu, daß die so berechnete prozentuale Hyaluronidasehemmung p systematisch von dem jeweiligen Probanden abhängt. p ist somit eine zufällig verteilte Größe, und man könnte entsprechend, wie dies auch sonst in der Statistik

geschieht, den Erwartungswert $E(p)$ (Mittelwert) von p als charakteristisch für die Hyaluronidasehemmung ansehen. Dem steht jedoch entgegen, daß p sicher nicht normalverteilt ist, der Erwartungswert $E(p)$ somit keine ausreichende Kennzeichnung für die Verteilung von p ist. Bei den Tierversuchen war die Lage insofern anders, als hier der entsprechende Ausdruck im Nenner, wie oben bereits erwähnt wurde, nicht wesentlich von dem jeweiligen Versuchstier abhing.

Es erscheint uns daher nicht zweckmäßig, beim Menschen die prozentuale Hemmung in der bisher üblichen Form zu berechnen. Sobald mehr Versuche vorliegen ist es eventuell möglich, den Zusammenhang zwischen den Probanden und der Größe der Differenz $c(H) - c(E)$ näher zu charakterisieren. Es darf vermutet werden, daß sich hieraus eine zweckmäßigere Form der Kennzeichnung der relativen Hyaluronidasehemmung entwickeln läßt. Doch seien als Beispiel für die zunächst errechnete prozentuale Hemmung die Werte der Versuchsreihen 1 und 2 in einer graphischen Darstellung angeführt. (Abbildungen 7 und 8).

Beim gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse über den Versuchsablauf beim Menschen halten wir es daher für das Beste, die jeweilige Hyaluronidasehemmung durch die Größe der Differenzen $b(O) - b(T)$, wie dies in den Tabellen 17 bis 20 geschehen ist, zu charakterisieren.

DISKUSSION

Die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit zeigen, daß mit $4\text{ }\mu\text{g}$ Adrenalin bzw. Noradrenalin/kg Körpergewicht eine statistisch zu sichernde Hyaluronidasehemmung auftritt. Eine Versuchsreihe mit $3\text{ }\mu\text{g}$ Noradrenalin/kg Körpergewicht zeigte ebenfalls noch eine statistisch faßbare Hyaluronidasehemmung, während die Versuche mit $2\text{ }\mu\text{g}$ Noradrenalin/kg Körpergewicht keine eindeutige Hyaluronidasehemmung mehr ergeben. Wir sahen deshalb die Dosis von $4\text{ }\mu\text{g}$ /kg Körpergewicht als eine Menge an, die mit Sicherheit bereits eine deutliche Hyaluronidasehemmung ergibt, und führten alle Versuchsreihen deshalb mit dieser Dosis durch. Subjektive Erscheinungen traten bei dieser Dosierung unter Adrenalin niemals, unter Noradrenalin in mehreren Fällen lediglich in Form eines allgemeinen Unbehagens auf. Schwerere Nebenerscheinungen wurden nicht beobachtet. Bei $3\text{ }\mu\text{g}$ Noradrenalin/kg Körpergewicht wurden subjektive

Erscheinungen nicht angegeben. Es konnte also gezeigt werden, daß entsprechend den anfangs erwähnten Untersuchungsergebnissen an der Ratte auch beim Menschen eine sehr geringe Katecholamindosis eine faßbare Hyaluronidasehemmung hervorruft, wobei die gleiche Dosis Adrenalin und Noradrenalin einen Effekt in der gleichen Größenordnung aufzeigt. Im Zusammenhang mit den erwähnten Tierversuchen bilden die Ergebnisse dieser Arbeit eine weitere Stütze für die Notwendigkeit einer Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark für das Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung durch in vivo hyaluronidasehemmende Substanzen. Die in der Statistik erläuterten Unterschiede der Meßergebnisse der verschiedenen Meßstellen (Bauch und Bein) lassen unterschiedliche Reaktionen bestimmter Körpergebiete auf die Hyaluronidase annehmen, was durch die bereits erwähnten Untersuchungen von Heim (31) und Koch, Heim und Eschweiler (32) erklärlich erscheint.

Die Tatsache, daß die unter Adrenalin und Noradrenalin auftretende Hyaluronidasehemmung durch vorherige Injektion von Ergotamintartrat aufgehoben wird, deckt sich mit den von Schmidt (22) gefundenen Verhältnissen im Tierversuch.

Diese Ergebnisse bestätigen die Annahme einer Katecholaminwirkung auf die Hyaluronidasehemmung. Da Schmidt (22), Lingnau (24) und Poulantzas (23) auch die hyaluronidasehemmende Wirkung entsprechend wirksamer Substanzen und Behandlungsmethoden (Na-Salicylat, Moorbäder und Prednisolon) im Tierversuch und Vogel (30) im Versuch am Menschen mit Phenylbutazon durch vorherige Ergotamintartrat-Injektion aufheben konnten, wird die Annahme einer über eine Katecholaminausschüttung erfolgende Wirkung hyaluronidasehemmender Substanzen weiter erhärtet.

Es wurde eingangs erwähnt, daß von verschiedenen Autoren eine Mitwirkung des Histamins und Heparins im Anschluß an eine Katecholaminausschüttung beim Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung stattfindet. Kontis (29) hat im Tierversuch feststellen können, daß mit Avil als Antihistaminicum die Hyaluronidasehemmung durch Histamin aufgehoben wird. Wenn eine Histaminfreisetzung im Anschluß an eine Katecholaminwirkung hyaluronidasehemmend wirksam sein soll, müßte die hyaluronidasehemmende Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin ebenfalls durch Avil zu blockieren sein. Die vorgelegten Untersuchungen am Menschen haben gezeigt, daß diese Annahme

den Tatsachen entspricht. Weiter wurde in den eingangs erwähnten Untersuchungen diskutiert, ob auch Heparin an dem Wirkungsmechanismus der Hyaluronidasehemmung im Anschluß an eine Katecholaminwirkung beteiligt ist. Nach den Untersuchungen von M a x e i n (27) blockiert Protaminsulfat im Tierversuch die hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins. Wir konnten zeigen, daß mit Protaminsulfat beim Menschen auch die hyaluronidasehemmende Wirkung des Adrenalin und Noradrenalin blockierbar ist. Die Vermutung, daß im Anschluß an eine Katecholaminwirkung Heparin in den hyaluronidasehemmenden Wirkungsmechanismus eingreift, gewinnt dadurch an Wahrscheinlichkeit. V o g e l (30) konnte zusätzlich zeigen, daß z.B. unter Phenylbutazon dessen hyaluronidasehemmende Wirkung nach Injektion von Protaminsulfat ausbleibt. Es ist demnach zu diskutieren, ob die hyaluronidasehemmende Wirkung hyaluronidasehemmender Substanzen oder zumindest des Phenylbutazons an eine Katecholaminausschüttung und zusätzlich neben einer Histaminwirkung auch an eine Heparinfreisetzung gebunden ist.

TABELLENANHANG

Verzeichnis der Tabellen

Tabellen 1 - 10	Mittelwerte und Varianzen der zu den einzelnen Zeitpunkten bestimmten Meßwerte.
Tabellen 11 - 16	Varianz-Analysen zur Ermittlung des Einflusses der Medikation auf die Farbstoff- und die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln.
Tabellen 17 - 20	Mittlere, zeitabhängige Änderung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln bei den Versuchsreihen 1, 2 und 3.
Tabellen 21 - 23	Varianz-Analysen zum Vergleich des Verhaltens zwischen Farbstoff- und Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln bei den Versuchsreihen 4, 5 und 6.
Tabellen 24 - 27	Varianz-Analysen zur Ermittlung des Einflusses der Meßstellen auf die Ausbreitung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln.
Tabellen 28 - 37	Meßergebnisse der einzelnen Versuchsreihen.

TABELLE 1

VERSUCHSREIHE 1

Meßstelle: Bauch
Farbstoff-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	6	81	348
0'	6	76	385
10'	6	82	356
20'	6	83	329
30'	6	77	299
40'	6	78	170
50'	6	76	266
60'	6	82	213
70'	6	79	272

$$n = 8; \chi^2_{\text{emp.}} = 1.292; p = 99 \%$$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	6	172	2.138
0'	6	165	1.897
10'	6	156	1.914
20'	6	142	1.246
30'	6	138	1.061
40'	6	134	1.302
50'	6	142	805
60'	6	143	633
70'	6	153	1.321

$$n = 8; \chi^2_{\text{emp.}} = 3.182; p = 90 \%$$

TABELLE 2

VERSUCHSREIHE 2

Meßstelle: Bein

Farbstoff-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	5	70	192
0'	5	73	215
10'	5	71	143
20'	5	71	348
30'	5	69	279
40'	5	70	224
50'	5	66	203
60'	5	68	223

$$n = 7; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.913; p = 0.99 \%$$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	5	130	33
0'	5	125	106
10'	5	124	94
20'	5	117	69
30'	5	102	218
40'	5	93	123
50'	5	98	63
60'	5	108	185

$$n = 7; \chi^2_{\text{emp.}} = 4.714; p = 50 \%$$

TABELLE 3

VERSUCHSREIHE 3a

Meßstelle: Bauch
Farbstoff-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	5	66	98
0'	5	69	52
10'	5	66	200
20'	5	66	174

$$n = 3; \chi^2_{\text{emp.}} = 2.029; p = 50 \%$$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	5	149	321
0'	5	140	242
10'	5	137	282
20'	5	131	133
30'	5	109	364
40'	5	94	146
50'	5	97	134
60'	5	107	603
70'	5	115	361
80'	5	112	468

$$n = 9; \chi^2_{\text{emp.}} = 4.770; p = 80 \%$$

TABELLE 4

VERSUCHSREIHE 3b

Meßstelle: Bein

Farbstoff-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	6	80	242
0'	6	79	231
10'	6	83	252
20'	6	78	256

$$n = 3; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.001$$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	6	172	949
0'	6	165	928
10'	6	159	1041
20'	6	140	1138
30'	6	137	811
40'	6	125	542
50'	6	127	549
60'	6	121	931
70'	6	126	909
80'	6	128	1111

$$n = 9; \chi^2_{\text{emp.}} = 1.434; p = 99 \%$$

TABELLE 5

VERSUCHSREIHE 4a

Meßstelle: Bauch

Farbstoff-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	5	84	304
0'	5	86	379
20'	5	84	410
40'	5	82	329
60'	5	88	378
70'	5	84	290
80'	5	86	359
90'	5	83	239

$$n = 7; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.422; p = 99 \%$$

Farbstoff+Hyaluronidase - Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	5	171	1571
0'	5	171	1636
20'	5	170	971
40'	5	171	1526
60'	5	177	1663
70'	5	177	1592
80'	5	169	1663
90'	5	169	1696

$$n = 7; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.407; p = 99 \%$$

TABELLE 6

VERSUCHSREIHE 4b

Meßstelle: Bein
Farbstoff-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	4	98	677
0'	4	98	641
20'	4	97	547
40'	4	95	616
60'	4	96	859
70'	4	95	661
80'	4	98	862
90'	4	98	588
100'	4	97	716

$$n = 8; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.331; p = 99 \%$$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	4	232	4623
0'	4	228	5004
20'	4	228	4891
40'	4	227	3794
60'	4	232	5046
70'	4	240	4991
80'	4	238	3343
90'	4	236	3951
100'	4	233	3604

$$n = 8; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.334; p = 99 \%$$

TABELLE 7

VERSUCHSREIHE 5a

Meßstelle: Bauch
Farbstoff-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	5	94	64
0'	5	96	109
20'	5	93	159
40'	5	95	43
60'	5	91	147
70'	5	93	78
80'	5	91	31
90'	5	94	13

$$n = 7; \chi^2_{\text{emp.}} = 8.119; p = 30 \%$$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	5	202	946
0'	5	199	1036
20'	5	196	551
40'	5	203	1699
60'	5	197	1574
70'	5	197	723
80'	5	199	1045
90'	5	198	859
100'	5	199	1012

$$n = 8; \chi^2_{\text{emp.}} = 1.977; p = 98 \%$$

TABELLE 8

VERSUCHSREIHE 5b

Meßstelle: Bein

Farbstoff-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	5	101	135
0'	5	100	82
20'	5	99	226
40'	5	100	133
60'	5	100	240
70'	5	101	110
80'	5	103	233
90'	5	103	176

$$n = 7; \chi^2_{\text{emp.}} = 2.074; p = 95 \%$$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	5	306	10145
0'	5	306	9042
20'	5	305	7856
40'	5	303	9709
60'	5	300	6952
70'	5	306	6702
80'	5	302	8335
90'	5	296	6528
100'	5	301	6901

$$n = 8; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.454; p = 99 \%$$

TABELLE 9

VERSUCHSREIHE 6a

Meßstelle: Bauch

Farbstoff-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	3	76	386
0'	3	78	364
20'	3	78	172
40'	3	76	445
60'	3	79	418
70'	3	77	290
80'	3	74	574
90'	3	74	496

$$n = 7; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.854; p = 99 \%$$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	3	154	1346
0'	3	149	1174
20'	3	148	1792
40'	3	152	1084
60'	3	156	1384
70'	3	155	1161
80'	3	158	1050
90'	3	154	691

$$n = 7; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.449; p = 99 \%$$

TABELLE 10

VERSUCHSREIHE 6b

Meßstelle: Bein

Farbstoff-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	3	81	362
0'	3	80	400
20'	3	81	132
40'	3	82	256
60'	3	77	450
70'	3	81	402
80'	3	81	326
90'	3	84	576

$$n = 7; \chi^2_{\text{emp.}} = 1.191; p = 99 \%$$

Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel

Zeit	N	$\bar{x}$	s^2
10'	3	223	4233
0'	3	221	4370
20'	3	223	4237
40'	3	214	3694
60'	3	219	4680
70'	3	220	4221
80'	3	232	4816
90'	3	230	4830

$$n = 7; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.064; p = 99 \%$$

TABELLE 11

VERSUCHSREIHE 1

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	8	285	36	1'24	-
Zwischen Probanden	5	12.047	2.409	84'24	0'1 %
Zeiten Probanden	40	1.146	29		
Gesamt - Varianz	53	13.478	254		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	8	7.804	975	8'37	0'1 %
Zwischen Probanden	5	56.922	11.384	97'64	0'1 %
Zeiten Probanden	40	4.666	117		
Gesamt - Varianz	53	69.392	1.309		

TABELLE 12

VERSUCHSREIHE 2

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	7	140	20	-	-
Zwischen Probanden	4	6.590	1.648	64°10	0°1%
Zeiten Probanden	28	719	26		
Gesamt - Varianz	39	7.309	187		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	7	6.671	953	14°86	0°1%
Zwischen Probanden	4	1.769	442	6°90	0°0%
Zeiten Probanden	28	1.795	64		
Gesamt - Varianz	39	10.235	262		

TABELLE 13

VERSUCHSREIHE 3a

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	3	.28	9	-	-
Zwischen Probanden	4	1.908	477	30°00	0°1%
Zeiten Probanden	12	191	16		
Gesamt-Varianz	19	2.127	112		

Farbstoff+Hyaluronidase - Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	9	16.080	1.787	13°17	0°1 %
Zwischen Probanden	4	7.332	1.833	13°51	0°1 %
Zeiten Probanden	36	4.885	136		
Gesamt-Varianz	49	28.297	577		

VERSUCHSREIHE 3b

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	3	99	33	3°14	-
Zwischen Probanden	5	4.750	950	90°48	0°1%
Zeiten Probanden	15	158	10		
Gesamt-Varianz	23	5.007	218		

Farbstoff+Hyaluronidase - Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	9	18.862	2.096	18°63	0°1 %
Zwischen Probanden	5	39.489	7.898	70°20	0°1%
Zeiten Probanden	45	5.062	112		
Gesamt-Varianz	59	63.413	1.075		

TABELLE 14 VERSUCHSREIHE 4a

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	7	118	17	-	-
Zwischen Probanden	4	10.183	2.546	100*00	0*1%
Zeiten Probanden	28	575	20		
Gesamt-Varianz	39	10.876	279		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	7	351	50	1*03	-
Zwischen Probanden	4	47.907	11.977	100*00	0*1%
Zeiten Probanden	28	1.365	49		
Gesamt -Varianz	39	49.623	1.272		

VERSUCHSREIHE 4b

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	8	34	4	-	-
Zwischen Probanden	3	18.129	6.043	100*00	0*1%
Zeiten Probanden	24	390	16		
Gesamt-Varianz	35	18.553	530		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	8	655	82	2*17	-
Zwischen Probanden	3	116.950	38.983	100*00	0*1%
Zeiten Probanden	24	908	38		
Gesamt-Varianz	35	118.513	3.386		

TABELLE 15

VERSUCHSREIHE 5a

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	7	94	13	-	-
Zwischen Probanden	4	1.727	432	14*34	0*1%
Zeiten Probanden	28	843	30		
Gesamt-Varianz	39	2.664	68		

Farbstoff+Hyaluronidase - Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	8	194	24	-	-
Zwischen Probanden	4	34.997	8.749	100*45	0*1%
Zeiten Probanden	32	2.787	87		
Gesamt-Varianz	44	37.978	863		

VERSUCHSREIHE 5b

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	7	87	12	-	-
Zwischen Probanden	4	4.709	1.177	52*55	0*1%
Zeiten Probanden	28	628	22		
Gesamt-Varianz	39	5.424	139		

Farbstoff+Hyaluronidase - Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	8	496	62	-	-
Zwischen Probanden	4	288.680	72.170	405*00	0*1%
Zeiten Probanden	32	5.701	178		
Gesamt-Varianz	44	289.176	6.572		

TABELLE 16

VERSUCHSREIHE 6a

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	7	61	9	-	-
Zwischen Probanden	2	5.952	2.976	124°00	0°1%
Zeiten Probanden	14	336	24		
Gesamt-Varianz	23	6.349	276		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	7	267	38	1°19	-
Zwischen Probanden	2	18.846	9.423	295°00	0°1%
Zeiten Probanden	14	447	32		
Gesamt-Varianz	23	19.560	850		

VERSUCHSREIHE 6b

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	7	71	10	4°39	1°0%
Zwischen Probanden	2	5.841	2.921	100°00	0°1%
Zeiten Probanden	14	32	2		
Gesamt-Varianz	23	5.880	256		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Zeiten	7	699	100	1°34	-
Zwischen Probanden	2	69.123	34.561	100°00	0°1%
Zeiten Probanden	14	1.042	74		
Gesamt-Varianz	23	70.864	3.081		

TABELLE 17

VERSUCHSREIHE 1

	10'	0'	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'
10'		-7	-16	-30	-34	-38	-30	-29	-19
0'			-9	-23	-27	-31	-23	-22	-12
10'	5*0%	-		-14	-18	-22	-14	-13	-3
20'	1*0%	1*0%	5*0%		4	8	+0	+1	+11
30'	1*0%	1*0%	1*0%			4	+4	+5	+15
40'	1*0%	1*0%	1*0%				+8	+9	+19
50'	1*0%	1*0%						+1	+11
60'	1*0%	1*0%							
70'	1*0%	-				5*0%			+10

$$s - x = \pm 4 \cdot 4 \text{ mm}^2$$

TABELLE 18

VERSUCHSREIHE 2

	10'	0'	10'	20'	30'	40'	50'	60'
10'	-	- 5	- 6	-13	-28	-37	-32	-22
0'	-	-	- 1	- 8	-23	-32	-27	-17
10'	-	-	-	- 7	-22	-31	-26	-16
20'	5.0%	-	-	-	-15	-24	-19	- 9
30'	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	-	- 9	- 4	+ 6
40'	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	-	-	+ 5	+15
50'	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	-	-	-	+10
60'	1.0%	1.0%	1.0%	-	-	1.0%	-	-

$$s - x = 3.6 \text{ mm}^2$$

TABELLE 19

VERSUCHSREIHE 3a

	10'	0'	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	80'
10'		9	-12	-18	-40	-55	-52	-42	-34	-37
0'	-		3	9	-31	-46	-43	33	-25	-28
10'	-			6	28	43	40	30	-22	-25
20'	5.0%				-22	-37	-34	24	-16	-19
30'	1.0%	1.0%	1.0%	5.0%		-15	-12	2	6	3
40'	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	-		3	13	21	18
50'	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	-			10	18	15
60'	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	-				8	5
70'	1.0%	1.0%	1.0%	5.0%	-	5.0%	5.0%			
80'	1.0%	1.0%	1.0%	5.0%		5.0%				

$$s = 5.2 \text{ mm}^2$$

TABELLE 20

VERSUCHSREIHE 3b

	10'	0'	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	80'
10'										
0'		7								
10'			13	32	35	47	45	51	46	44
			6	25	28	40	38	44	39	37
10'				19	22	34	32	38	33	31
20'	1.0%	1.0%	1.0%		3	15	13	19	14	12
30'	1.0%	1.0%	1.0%			12	10	16	11	9
40'	1.0%	1.0%	1.0%				2	4	1	3
50'	1.0%	1.0%	1.0%	5.0%	-			6	1	1
60'	1.0%	1.0%	1.0%		5.0%				5	7
70'	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%						2
80'	1.0%	1.0%	1.0%	5.0%	-					

$$s_x = 4.3 \text{ mm}^2$$

TABELLE 21

VERSUCHSREIHE 4a

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen - Zeiten	7	324	46	1*35	-
Zwischen-Probanden	4	50.270	12.567		0*1%
Zwischen Quaddeln-Typen	1	152.339	152.339		0*1%
Zeiten - Probanden	28	977	35	1*03	-
Zeiten - Quaddeln	7	145	21	-	-
Probanden-Quaddeln	4	7.820	1.955	57*50	0*1%
Rest-Varianz	28	963	34		
Gesamt-Varianz	79	212.838	2.694		

VERSUCHSREIHE 4b

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen - Zeiten	8	261	45	1*73	-
Zwischen-Probanden	3	113.201	37.734		0*1%
Zwischen Quaddeln-Typen	1	331.841	331.841		0*1%
Zeiten - Probanden	24	1.665	28	1*07	-
Zeiten-Quaddeln	8	328	41	1*58	-
Probanden-Quaddeln	3	21.878	7.293		0*1%
Rest -Varianz	24	633	26		
Gesamt-Varianz	71	468.907	6.513		

TABELLE 22

VERSUCHSREIHE 5a

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen-Zeiten	7	200	29	-	-
Zwischen-Probanden	4	14.099	3.525		0·1%
Zwischen Quaddeln-Typen	1	222.183	222.183		0·1%
Zeiten-Probanden	28	1.861	66	1·50	-
Zeiten-Quaddeln	7	87	12	-	-
Probanden-Quaddeln	4	19.121	4.780		0·1%
Rest-Varianz	28	1.226	44		
Gesamt-Varianz	79	258.777	3.276		

VERSUCHSREIHE 5b

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen - Zeiten	7	175	25	-	-
Zwischen-Probanden	4	113.193	28.298		0·1%
Zwischen Quaddeln-Typen	1	816.080	816.080		0·1%
Zeiten-Probanden	28	3.417	122	1·27	-
Zeiten-Quaddeln	7	395	56	-	-
Probanden-Quaddeln	4	147.115	36.779		0·1%
Rest-Varianz	28	2.688	98		
Gesamt-Varianz	79	1.083.063	13.710		

TABELLE 23

VERSUCHSREIHE 6a

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen-Zeiten	7	108	15	-	-
Zwischen-Probanden	2	22.728	11.364		0'1%
Zwischen Quaddeln-Typen	1	70.687	70.687		0'1%
Zeiten-Probanden	14	171	12	-	-
Zeiten-Quaddeln	7	220	31	-	-
Probanden-Quaddeln	2	2.070	1.035		0'1%
Rest-Varianz	14	612	44		
Gesamt-Varianz	47	96.596	2.055		

VERSUCHSREIHE 6b

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen-Zeiten	7	457	65	2'71	-
Zwischen-Probanden	2	57.551	28.775		0'1%
Zwischen Quaddeln-Typen	1	241.684	241.684		0'1%
Zeiten-Probanden	14	682	49	2'04	-
Zeiten-Quaddeln	7	1.312	45	1'87	-
Probanden-Quaddeln	2	17.413	8.706		0'1%
Rest-Varianz	14	329	24		
Gesamt-Varianz	47	318.428	6.775		

TABELLE 24

VERSUCHSREIHE 3

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen-Zeiten	9	32.861	3.651	33.80	0.1%
Zwischen-Probanden	4	22.774	5.693	52.71	0.1%
Zwischen Meßstellen	1	6.400	6.400	59.26	0.1%
Zeiten-Probanden	36	3.970	110	1.02	-
Zeiten-Meßstellen	9	2.253	250	2.31	5.0%
Probanden-Meßstellen	4	16.657	4.164	38.56	
Rest-Varianz	36	3.905	108		
Gesamt-Varianz	99	88.820	897		

TABELLE 25

VERSUCHSREIHE 4

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen-Zeiten	7	636	91	8.27	0.1%
Zwischen-Probanden	3	99.506	33.169		0.1%
Zwischen Meßstellen	1	43.524	43.524		0.1%
Zeiten-Probanden	21	1.696	81	7.36	0.1%
Zeiten-Meßstellen	7	347	50	3.15	2.2%
Probanden-Meßstellen	3	42.959	14.320		0.1%
Rest-Varianz	21	241	11		
Gesamt-Varianz	63	188.909	2.999		

TABELLE 26

VERSUCHSREIHE 5

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen-Zeiten	8	406	51	-	-
Zwischen-Probanden	4	240.201	60.050	-	0.1%
Zwischen Meßstellen	1	242.633	242.633	.	0.1%
Zeiten-Probanden	32	5.658	177	2.01	5.0%
Zeiten-Meßstellen	8	283	35	-	-
Probanden-Meßstellen	4	77.775	19.444		0.1%
Rest-Varianz	32	2.850	88		
Gesamt-Varianz	89	569.786	6.402		

TABELLE 27

VERSUCHSREIHE 6

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen-Zeiten	7	659	94	1.81	-
Zwischen-Probanden	2	74.553	37.276		0.1%
Zwischen Meßstellen	1	58.102	58.102		0.1%
Zeiten-Probanden	14	755	54	1.04	-
Zeiten-Meßstellen	7	307	44	-	-
Probanden-Meßstellen	2	13.416	6.708		0.1%
Rest-Varianz	14	734	52		
Gesamt-Varianz	47	148.526	3.160		

TABELLE 28

VERSUCHSREIHE 1

Meßstelle: Bauch

Farbstoff-Quaddeln in mm² vor und nach Injektion
von 3 χ Noradrenalin/kg Körpergewicht

Zeit		I.	II.	III.	IV.	V.	VI.
10'	vor	88	64	80	60	112	80
0'	nach	88	64	76	52	108	70
10'	nach	90	64	84	60	112	80
20'	nach	88	70	89	60	112	76
30'	nach	84	68	76	52	104	80
40'	nach	80	72	88	60	96	70
50'	nach	80	74	80	60	104	60
60'	nach	90	74	90	56	96	84
70'	nach	84	70	88	52	100	80

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln in mm²

Zeit		I.	II.	III.	IV.	V.	VI.
10'	vor	184	168	152	122	256	148
0'	nach	184	168	136	120	240	140
10'	nach	180	152	136	100	228	140
20'	nach	156	132	136	92	200	136
30'	nach	152	136	128	88	188	136
40'	nach	152	146	116	80	186	124
50'	nach	152	156	136	104	184	120
60'	nach	136	146	132	112	188	144
70'	nach	168	168	136	104	208	132

TABELLE 29

VERSUCHSREIHE 2

Meßstelle: Bein

Farbstoff-Quaddeln in mm² vor und nach Injektion von
4 $\frac{1}{2}$ Noradrenalin/kg Körpergewicht

Zeit		I.	II.	III.	IV.	V.
10'	vor	80	68	76	80	47
0'	nach	88	72	76	80	49
10'	nach	88	72	72	66	55
20'	nach	88	68	76	84	41
30'	nach	88	72	62	80	45
40'	nach	80	76	64	84	47
50'	nach	80	64	72	73	43
60'	nach	88	68	64	74	47

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln

Zeit		I.	II.	III.	IV.	V.
10'	vor	135	120	132	132	130
0'	nach	136	110	120	132	127
10'	nach	136	110	120	126	128
20'	nach	120	110	112	130	112
30'	nach	102	102	92	126	88
40'	nach	92	96	92	108	77
50'	nach	98	104	100	102	84
60'	nach	116	110	104	124	88

TABELLE 30

VERSUCHSREIHE 3a

Meßstelle: Bauch

Farbstoff-Quaddeln in mm^2 vor und nach Injektion
von 4 γ Adrenalin/kg Körpergewicht

Zeit	I.	II.	III.	IV.	V.
10' vor	60	83	58	66	64
0' nach	64	80	62	71	66
10' nach	56	89	55	70	60
20' nach	60	89	60	62	57

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln in mm^2

Zeit	I.	II.	III.	IV.	V.
10' vor	128	170	133	157	158
0' nach	124	155	122	150	148
10' nach	112	141	129	156	145
20' nach	112	139	129	141	133
30' nach	92	130	128	107	90
40' nach	80	103	104	102	82
50' nach	84	111	104	98	86
60' nach	100	146	79	110	100
70' nach	92	130	103	138	111
80' nach	80	139	122	110	108

TABELLE 31

VERSUCHSREIHE 3b

Meßstelle: Bein

Farbstoff-Quaddeln in mm²

Zeit		I.	II.	III.	IV.	V.
10'	vor	88	100	68	74	60
0'	nach	84	97	71	-	57
10'	nach	90	100	65	76	68
20'	nach	86	95	59	69	64

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln

Zeit		I.	II.	III.	IV.	V.
10'	vor	192	207	150	169	124
0'	nach	192	203	142	160	122
10'	nach	188	203	137	140	120
20'	nach	160	172	135	111	90
30'	nach	156	159	124	125	91
40'	nach	140	157	112	112	93
50'	nach	136	153	122	109	93
60'	nach	136	138	102	101	83
70'	nach	124	157	122	100	88
80'	nach	124	168	117	98	94

TABELLE 32

VERSUCHSREIHE 4a

Meßstelle: Bauch

4 γ Adrenalin/kg Körpergewicht 30 Minuten nach s.c.
Injektion von 0,5 mg Ergotamintartrat Farbstoff-Quaddeln in mm²

Zeit	I.	II.	III.	IV.	V.
10' vor	70	72	75	110	95
0' nach	65	72	80	112	99
20' nach	65	79	70	116	90
40' nach	62	80	71	109	90
60' nach	76	72	80	120	93
70' nach	72	70	75	110	92
80' nach	70	70	79	113	98
90' nach	74	72	70	102	98

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln in mm²

Zeit	I.	II.	III.	IV.	V.
10' vor	140/140	140/136	160	234	185/181
0' nach	137/140	142/141	156	237	176/185
20' nach	138/148	150/ -	155	218	190/180
40' nach	131/130	140/132	172	225	189/190
60' nach	142/143	140/139	181	241	181/181
70' nach	139/142	137/150	180	240	180/178
80' nach	143/130	132/131	169	234	174/176
90' nach	123/132	133/137	170	230	181/187

TABELLE 33 VERSUCHSREIHE 4b

Meßstelle: Bein
Farbstoff-Quaddeln in mm²

Zeit		I.	II.	III.	IV.
10'	vor	90	65	114	123
0'	nach	88	66	117	119
20'	nach	90	69	106	124
40'	nach	90	63	110	119
60'	nach	79	64	118	124
70'	nach	84	65	112	121
80'	nach	90	61	114	128
90'	nach	90	67	114	120
100'	nach	85	67	106	129

Farbstoff+Hyaluronidase - Quaddeln in mm²

Zeit		I.	II.	III.	IV.
10'	vor	210/210	150	262	310/306
0'	nach	201/200	143	264	293/315
20'	nach	210/ -	142	255	304/310
40'	nach	202/210	153	251	302/291
60'	nach	206/206	150	255	328/305
70'	nach	210/216	156	271	315/322
80'	nach	215/219	168	265	310/291
90'	nach	210/216	162	262	294/322
100'	nach	212/211	163	254	297/310

TABELLE 34 VERSUCHSREIHE 5a

Meßstelle: Bauch

4 γ Adrenalin/kg Körpergewicht 20 Minuten nach i.m.

Injektion von 2,0 ccm Avil

Farbstoff-Quaddeln in mm²

Zeit	I.	II.	III.	IV.	V.
10' vor	104	100	84	90	92
0' nach	110	102	85	87	95
20' nach	99	110	78	84	95
40' nach	102	99	85	95	92
60' nach	112	90	82	83	90
70' nach	102	100	80	90	95
80' nach	95	90	82	96	91
90' nach	96	93	90	99	92

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln in mm²

Zeit	I.	II.	III.	IV.	V.
10' vor	210	180	249	170	200
0' nach	208	181	249	164	195
20' nach	213	190	220	160	199
40' nach	210	181	260	149	213
60' nach	210	170	251	148	206
70' nach	210	183	231	160	199
80' nach	212	170	240	162	210
90' nach	203	178	231	159	218
100' nach	190	185	242	160	219

TABELLE 35

VERSUCHSREIHE 5b

Meßstelle: Bein

Farbstoff-Quaddeln in mm²

Zeit		I.	II.	III.	IV.	V.
10'	vor	110	108	86	109	90
0'	nach	108	102	85	106	100
20'	nach	108	100	80	118	89
40'	nach	113	108	86	102	90
60'	nach	111	111	80	111	86
70'	nach	111	110	90	105	90
80'	nach	118	115	88	110	86
90'	nach	110	109	90	118	88

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln in mm²

Zeit		I.	II.	III.	IV.	V.
10'	vor	310	322	460	190	250
0'	nach	313	320	448	190	258
20'	nach	318	347	420	189	252
40'	nach	298	329	450	185	252
60'	nach	338	330	400	190	242
70'	nach	318	329	420	201	260
80'	nach	322	328	428	190	240
90'	nach	290	305	421	200	262
100'	nach	306	330	418	196	256

TABELLE 36

VERSUCHSREIHE 6a

Meßstelle: Bauch

4 y Adrenalin/kg Körpergewicht 10 Minuten nach i.m.

Injektion von 5,0 ccm Protaminsulfat

Farbstoff-Quaddeln

Zeit		I.	II.	III.
10'	vor	70	100	63
0'	nach	68	100	66
20'	nach	80	90	64
40'	nach	63	100	64
60'	nach	70	102	64
70'	nach	70	96	64
80'	nach	61	102	60
90'	nach	63	100	60

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln

Zeit		I.	II.	III.
10'	vor	135	197	132
0'	nach	121	187	138
20'	nach	120	197	128
40'	nach	134	190	132
60'	nach	130	198	140
70'	nach	131	194	140
80'	nach	138	196	142
90'	nach	135	184	143

TABELLE 37 . VERSUCHSREIHE 6b

Meßstelle: Bein

Farbstoff-Quaddeln

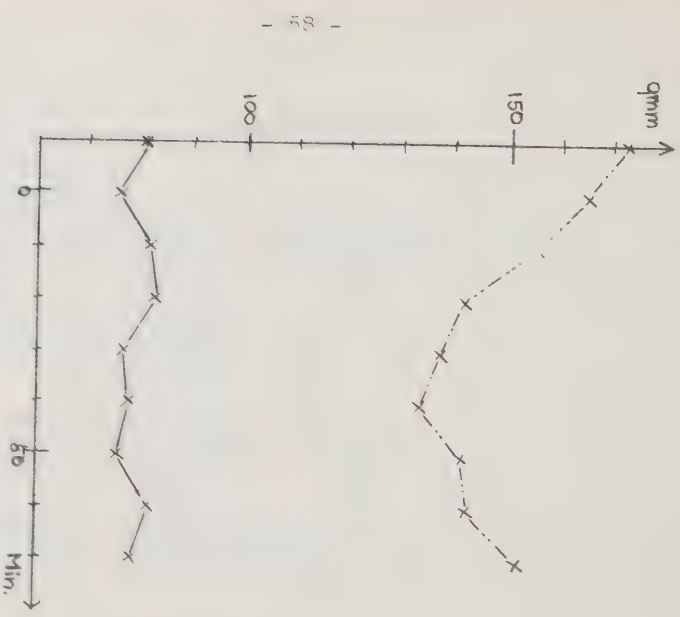
Zeit		I.	II.	III.
10'	vor	80	101	63
0'	nach	80	100	60
20'	nach	81	93	70
40'	nach	80	103	64
60'	nach	71	101	60
70'	nach	80	102	62
80'	nach	80	100	64
90'	nach	78	110	63

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln

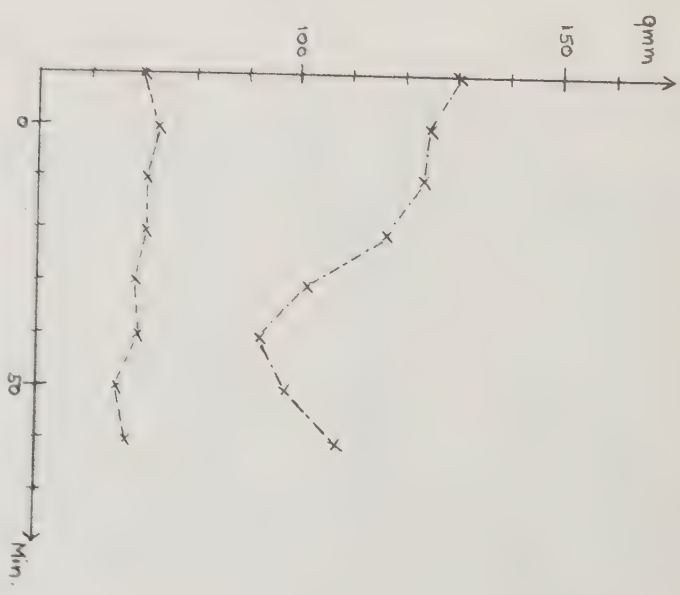
Zeit		I.	II.	III.
10'	vor	220	290	160
0'	nach	211	292	161
20'	nach	219	290	160
40'	nach	200	281	162
60'	nach	211	292	156
70'	nach	211	289	160
80'	nach	248	292	156
90'	nach	230	300	161

ABBILDUNGSANHANG

-----	=	Inhalt der Farbstoff-Quaddeln am Bein
—————	=	Inhalt der Farbstoff-Quaddeln am Bauch
.-.-.-.-.-.-.-.-.-.-	=	Inhalt der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln am Bein
-.-.-.-.-.-.-.-.-.-.	=	Inhalt der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln am Bauch



Ausbreitung der Quaddeln nach 1.m. Injektion von 3% Noradrenalin/kg Körpergewicht.



Ausbreitung der Quaddeln nach 1.m. Injektion von 4% Noradrenalin/kg Körpergewicht.

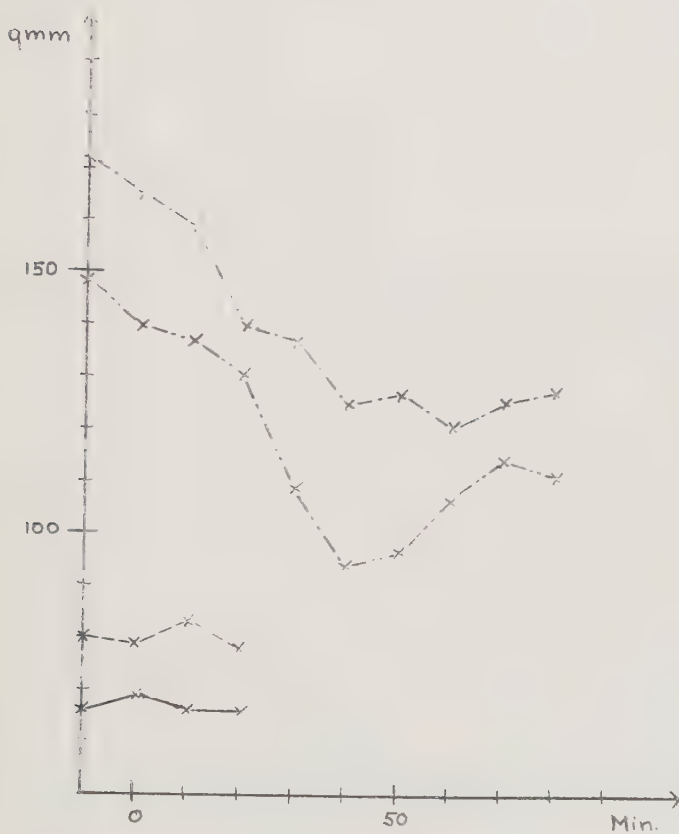


Abbildung 3

Ausbreitung der Quaddeln nach i.m. Injektion von
4 x Adrenalin/kg Körpergewicht.

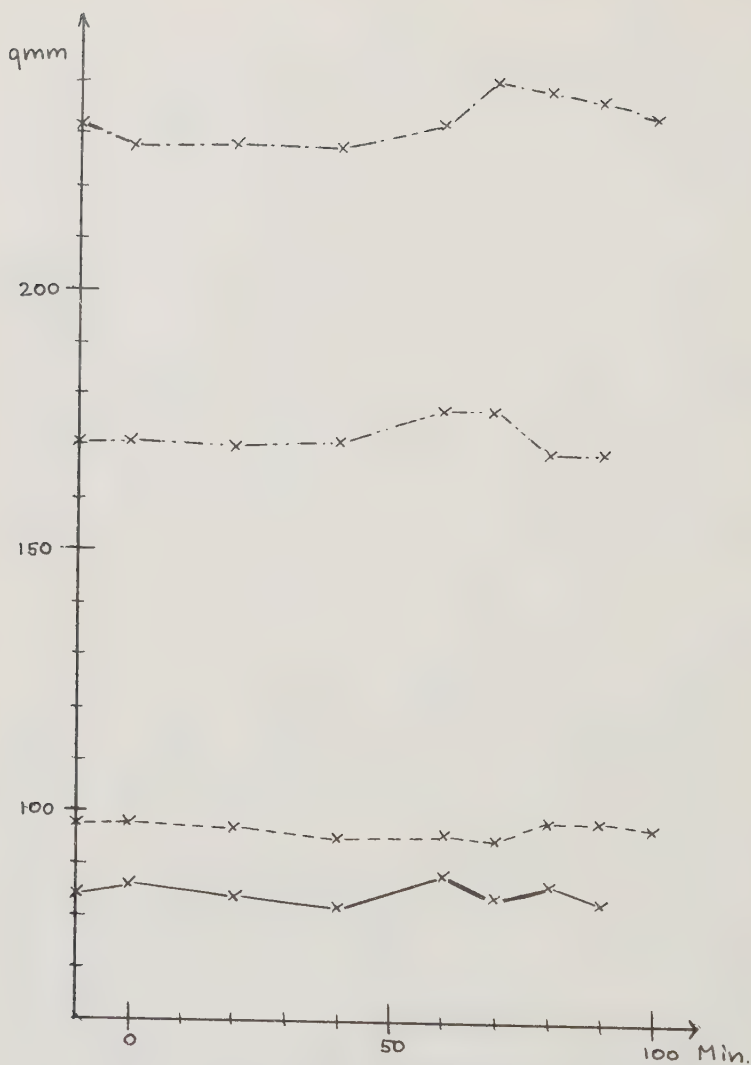


Abbildung 4

Ausbreitung der Quaddeln bei Injektion von 4 γ Adrenalin/kg Körpergewicht 30 Min. nach s.c. Injektion von 0,5 mg Ergotamintartrat.

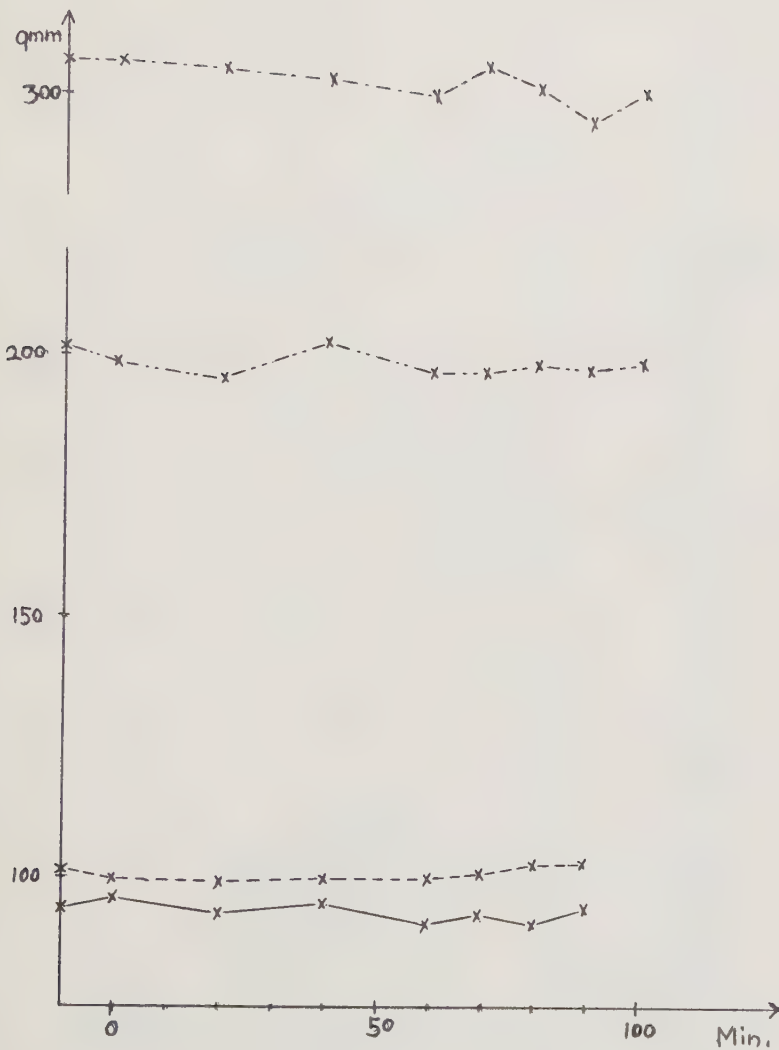


Abbildung 5

Ausbreitung der Quaddeln bei Injektion von 4% Adrenalin/kg Körpergewicht 20 Min. nach i.m. Injektion von 2 ccm Avil.

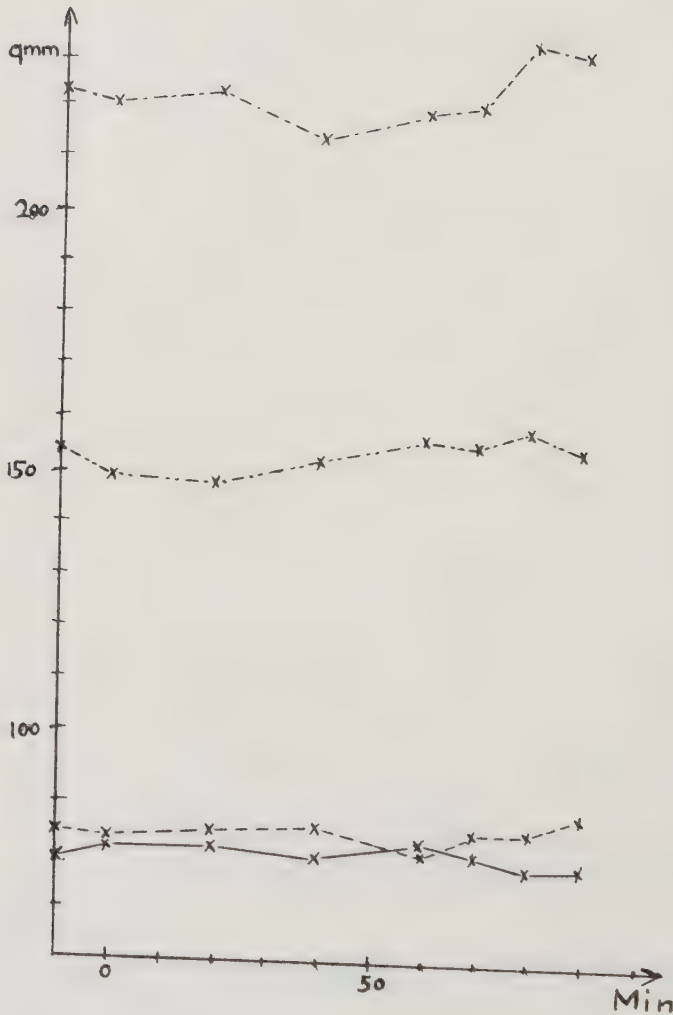


Abbildung 6

Ausbreitung der Quaddeln bei Injektion von
4 γ Adrenalin/kg Körpergewicht 10 Min. nach i.m.
Injektion von 5,0 ccm Protaminsulfat.

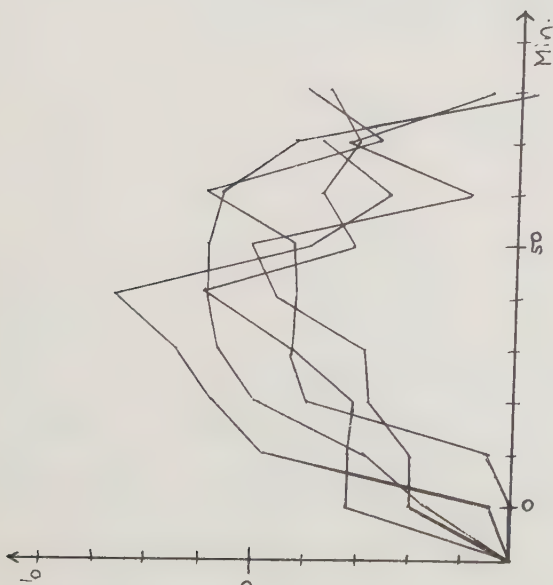


Abbildung 7

Prozentuale Hyaluronidasehemmung nach
i.m. Injektion von 3 μ Noradrenalin/kg
Körpergewicht.

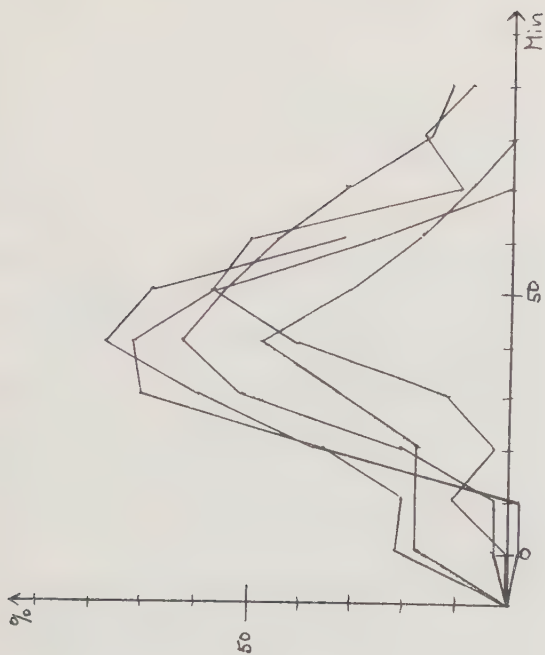


Abbildung 8

Prozentuale Hyaluronidasehemmung nach
i.m. Injektion von 4 μ Noradrenalin/kg
Körpergewicht.

ZUSAMMENFASSUNG

In Ergänzung vorliegender tierexperimenteller Ergebnisse, die die Notwendigkeit einer Nebennierenmarkfunktion für das Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung durch entsprechend wirksame Substanzen wahrscheinlich machen, konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, daß mit 4 μ g Adrenalin bzw. Noradrenalin/kg Körpergewicht beim Menschen eine hyaluronidasehemmende Wirkung erzielt werden kann, die auch bei 3 μ g Noradrenalin/kg Körpergewicht noch deutlich sichtbar ist, während 2 μ g/kg Körpergewicht keine eindeutige Wirkung mehr ergeben. Die Hyaluronidasehemmung durch Adrenalin und Noradrenalin ist sowohl mit Ergotamintartrat, als auch durch Antihistaminica, als auch mit Protaminsulfat zu blockieren. Im Zusammenhang mit früheren Untersuchungen anderer Autoren wird dadurch die Annahme einer Mitwirkung des Heparins und Histamins im Anschluß an einen Katecholamineffekt weiter erhärtet. Rückschlüsse auf die Wirkungsweise der Hyaluronidasehemmung durch in vivo hyaluronidasehemmende Substanzen werden diskutiert.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Mathies, H. Med. Klin. 52 (1957), 1676
- 2 Mathies, H. Arzneim.forsch. 8 (1958), 233
- 3 Mathies H. und Jankowski A. Klin. Wschr. 35 (1957), 892
- 4 Mathies, H. im Manuskript
- 5 Mathies H. und v. Werther G. Arzneim.forsch. eingereicht
- 6 Mathies H. Zschr.f.ges. exper. Med. im Druck
- 7 Mathies H. im Manuskript
- 8 Mathies H. und v. Werther G. Zschr. angew. Bäder- und Klimahk. 5 (1958), 503
- 9 Jankowski, A. Diss. München 1957
- 10 Hartmann, M. Diss. München 1959
- 11 Gerson, M. Diss. München in Vorbereitung
- 12 Schlierf G. Diss. München 1959
- 13 Rösch, U. Diss. München 1959
- 14 Domenjoz, R. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 225 (1955), 14
- 15 Kuepach, M. v. Diss. München 1957
- 16 Biechele, I. Diss. München 1959
- 17 Werther G. v. Diss. München 1958
- 18 Wiesmüller, I. Diss. München 1958
- 19 Mathies, H. Acta Endocrinologica (Kopenhagen) eingereicht
- 20 Scheufele, R. Diss. München 1958
- 21 Mathies, H. in Vorbereitung

- 22 Schmidt, D. Diss. München in Vorbereitung
- 23 Poulantzas, J. Diss. München 1958
- 24 Lingnau, W. Diss. München in Vorbereitung
- 25 Mathies, H. in Vorbereitung
- 26 Mathies H. und
Walcher A. in Vorbereitung
- 27 Maxein, H. Diss. München in Vorbereitung
- 28 Mathies, H. in Vorbereitung
- 29 Kontis, N. Diss. München in Vorbereitung
- 30 Vogel, M. Diss. München in Vorbereitung
- 31 Heim, E. Berliner und Münchener Tierärztl. Wschr.(1953),
374
- 32 Koch W., Heim E., Eschweiler J. Acta Endocrinologica 16
(1954), 369
- 33 Gibian, H. Angew. Chemie 63(1951) (dort weitere Lit.)
- 34 Madinaveitia, J. Biochemie J. 32 (1938), 1806

Für die Überlassung des Themas und für die gewährte Unterstützung der Arbeit erlaube ich mir an dieser Stelle Herrn Professor Dr. W. Seitz vielmals Dank zu sagen. Herrn Dr. H. Mathies danke ich ebenfalls für wissenschaftliche Anregungen und die Mitgestaltung der Arbeit in jederzeit gewährten Diskussionen. Außerdem möchte ich Herrn Diplom-Mathematiker K. G. Liebrich für die statistischen Berechnungen der Versuchsergebnisse danken.

Die geprüften Substanzen wurden uns freundlicherweise von den Firmen Sandoz A. G. (Gynergen), Farbwerke Hoechst A. G. (Avil, Suprarenin), Deutsche Hoffmann-La Rosch A. G. (Protaminsulfat), Byk-Gulden-Lomborg G. m. b. H. (Noradrenalin) als Versuchsmuster zur Verfügung gestellt.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 1. Juli 1935 in München geboren.
Die Volksschule besuchte ich in Greifenberg am Ammersee. 1946 trat ich in das Gymnasium Metten ein, 1947 in die Oberrealschule Kempten über.
Ab der 5. Klasse besuchte ich das naturwissenschaftlich-mathematische Gymnasium in Hohenschwangau, wo ich 1954 die Reifeprüfung ablegte.

Im November 1954 begann ich mein Studium an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität in München, 1960 schloß ich es mit dem Staatsexamen ab.

Seit Sommer 1958 war ich an der Medizinischen Poliklinik München mit der Bearbeitung meines Promotionsthemas beschäftigt.

